



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### LÉDIPASVIR/SOFOSBUVIR (Harvoni – Gilead Sciences Canada, Inc.)

**Indication : Infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1 chez l'adulte**

#### **Recommandation :**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande d'inscrire le produit d'association lédipasvir/sofosbuvir (le LDV/SOF) sur la liste des médicaments remboursés pour le traitement de l'hépatite C chronique (HCC) de génotype 1 chez l'adulte, si le critère clinique et les conditions qui suivent sont réunis :

#### **Critère clinique :**

- Fibrose hépatique de stade  $\geq 2$

#### **Conditions :**

- Le traitement doit être instauré par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'une HCC.
- Réduction substantielle du prix.

#### **Motifs de la recommandation :**

1. Trois essais contrôlés randomisés (ECR) (ION-1, ION-2 et ION-3) ont démontré que le traitement par le LDV/SOF, avec ou sans ribavirine (RBV), a permis d'obtenir des taux élevés de réponse virologique soutenue (RVS) à 12 semaines (RVS12) chez des patients atteints d'une HCC de génotype 1, que ces patients aient été préalablement traités ou non.
2. Au prix soumis (██████ \$ par comprimé contenant 90 mg de LDV et 400 mg de SOF), le LDV/SOF est considéré comme une option rentable par rapport au SOF ou au siméprévir (SIM) en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine (PR) chez les patients non cirrhotiques, qu'ils aient déjà ou non suivi un traitement. Toutefois, les autorités provinciales et territoriales devront prendre en considération la viabilité des régimes d'assurance médicaments et du système de santé au moment de prendre la décision d'inscrire ces nouveaux traitements onéreux sur la liste des médicaments remboursés pour le traitement de l'hépatite C chronique.
3. Compte tenu du manque de données cliniques et des limites du modèle pharmacoéconomique présenté par le fabricant, le CCEM n'a pas été en mesure d'évaluer le rapport cout-efficacité de l'association LDV/SOF en fonction du stade de la fibrose hépatique, en particulier chez les patients qui n'en sont pas atteints ou chez ceux qui présentent une fibrose à un stade précoce (F0 et F1).

## Programme commun d'évaluation des médicaments

### Contexte :

L'association LDV/SOF est le premier produit approuvé au Canada pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 ne contenant pas d'interféron pégylé ni de ribavirine (PR). Le SOF, un inhibiteur nucléotidique de la polymérase du virus de l'hépatite C (VHC), a été le premier agent antiviral à action directe à cibler une autre molécule que la protéase du VHC. Le LDV est un nouvel agent dont l'un des modes d'action novateurs comprend l'inhibition de la protéine non structurale NS5A, une composante essentielle de la réplicase du VHC. Le LDV/SOF est offert en comprimé unique à dose fixe contenant 90 mg de LDV et 400 mg de SOF. Il est administré par voie orale une fois par jour pendant 8 à 24 semaines, la durée du traitement étant déterminée en fonction de l'administration ou non d'un traitement antérieur et de la présence ou de l'absence de cirrhose :

- 12 semaines de traitement chez les patients présentant une HCC de génotype 1, avec ou sans cirrhose, et n'ayant jamais suivi de traitement, et chez les patients préalablement traités exempts de cirrhose.
- 24 semaines de traitement chez les patients présentant une HCC de génotype 1 avec cirrhose et ayant déjà reçu un traitement.
- Une durée de huit semaines chez les patients qui n'ont jamais suivi de traitement peut être envisagée si la charge virale du VHC avant traitement est inférieure à 6 millions d'UI/ml.

La monographie de produit indique que l'innocuité et l'efficacité du LDV/SOF n'ont pas été établies chez les patients atteints d'une cirrhose décompensée.

### Résumé des considérations du CCEM :

Le CCEM a tenu compte des informations suivantes préparées par le Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) de l'ACMTS : un examen systématique des ECR et des études pivots menés sur le LDV/SOF; une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant; et les renseignements soumis par les groupes de patients sur les résultats et les questions importantes pour les personnes atteintes d'une HCC.

### Observations des patients

Ce qui suit résume les principales informations fournies par six groupes de patients qui ont répondu à la demande de rétroaction émise par le PCEM :

- L'infection par le VHC est une maladie grave pouvant mettre la vie en danger et causer une fibrose hépatique, une cirrhose, un cancer, une insuffisance hépatique, voire la mort. Les patients peuvent présenter les symptômes suivants : fatigue, faiblesse générale, douleurs abdominales, musculaires ou articulaires, démangeaisons, mauvaise circulation, constipation, nausées, perte de l'appétit, maux de tête, troubles du sommeil, et jaunisse. Certains patients présentent également une altération des fonctions cognitives.
- Les patients doivent faire face à la stigmatisation associée à l'infection par le VHC et sont souvent réticents à révéler leur statut par crainte du rejet et de la discrimination.
- Les conjoints et les proches d'un patient atteint d'une HCC doivent supporter un lourd fardeau, car les symptômes de l'infection et les effets secondaires du traitement peuvent rendre ce dernier complètement dépendant et incapable de contribuer financièrement, physiquement, psychologiquement ou affectivement à la charge du ménage, du couple, ou des enfants.

- Les traitements actuels présentent des limites en raison d'effets indésirables et potentiellement débilissants. De plus, certains d'entre eux peuvent exiger la prise d'autant que 20 comprimés par jour.
- On espère que le traitement par le LDV/SOF permettra de combler l'immense manque dans ce domaine ainsi que les besoins insatisfaits des patients. Il n'existe à ce jour aucun traitement pour les patients qui n'ont pas répondu aux traitements standards ou qui ont rechuté. Compte tenu de la faible toxicité du LDV/SOF et de son absence d'interactions avec d'autres médicaments, on s'attend à ce qu'il offre de nouvelles perspectives de traitement aux patients qui présentaient des contraindications aux traitements à base d'interféron, ou qui ne les toléraient pas. Selon les patients, les avantages du LDV/SOF comprennent la durée plus courte du traitement, la réduction des effets indésirables, le nombre de comprimés à prendre moins élevé, et surtout les taux de réponse plus élevés.

### **Essais cliniques**

L'examen systématique du PCEM a inclus trois ECR pivots de phase 3 (ION-1, ION-2 et ION-3). Tous les essais ont été réalisés en mode ouvert et comportaient plusieurs groupes de traitement conçus pour évaluer des durées variables de traitement par le LDV/SOF 90 mg/400 mg, avec ou sans RBV, chez des patients atteints d'une HCC de génotype 1. L'essai ION-1 (n = 870) était un essai ouvert à quatre groupes mené chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement : LDV/SOF pendant 12 semaines, avec ou sans RBV, et LDV/SOF pendant 24 semaines, avec ou sans RBV. L'essai ION-3 (n = 647), qui comportait trois groupes de patients atteints d'une HCC de génotype 1 n'ayant jamais été traités a évalué le traitement par le LDV/SOF, avec ou sans RBV, pendant huit semaines, et le traitement par le LDV/SOF pendant 12 semaines. L'essai ION-2 (n = 441) a évalué les mêmes groupes de traitement que l'essai ION-1, mais a admis des patients déjà traités qui avaient connu une rechute ou n'avaient pas répondu à un traitement à base d'interféron (y compris les traitements contenant des inhibiteurs de la protéase NS3/4A). Les essais ION-1 et ION-2 ont tous deux permis de recruter jusqu'à 20 % de patients atteints de cirrhose confirmée, tandis que l'essai ION-3 a exclu les patients qui présentaient une cirrhose. Les critères d'inclusion et d'exclusion des trois essais étaient par ailleurs similaires. Les patients qui présentaient des comorbidités significatives ou d'autres affections cliniques actives généralement observées parmi la population de sujets infectés par le VHC, telles qu'une co-infection par l'hépatite B ou le VIH, étaient exclus des trois essais.

### **Critères d'évaluation**

Les critères d'évaluation ont été définis a priori dans le cadre du protocole d'examen systématique du PCEM. Le CCEM a examiné les critères suivants :

- RVS12 – définie par un taux d'acide ribonucléique (ARN) du VHC inférieur à la limite inférieure de quantification (LIQ) 12 semaines après l'arrêt de tous les traitements à l'étude.
- Rechute – définie par un taux d'ARN du VHC égal ou supérieur à la LIQ pendant la période posttraitement après l'obtention d'un taux d'ARN inférieur à la LIQ à la fin du traitement et confirmé par deux mesures consécutives ou par la dernière mesure posttraitement disponible.
- SF-36 – un questionnaire générique de l'évaluation de l'état de santé utilisé dans les essais cliniques pour étudier l'incidence d'une maladie chronique sur la qualité de vie liée à la santé. Le questionnaire SF-36 comporte huit dimensions : capacité physique fonctionnelle, douleur, vitalité, fonctionnement social, fonctionnement psychologique, perceptions de l'état

général de santé, limitations fonctionnelles liées à la santé physique, et limitations fonctionnelles liées à la santé mentale. Il fournit également deux scores sommaires, celui de la composante physique et de la composante mentale.

- Le questionnaire des maladies chroniques du foie (CLDQ) – un instrument utilisé pour évaluer la qualité de vie liée à la santé chez les patients ayant une maladie chronique du foie. Le CLDQ mesure les paramètres suivants : activité physique/énergie, état psychique, niveau d'inquiétude, et symptômes systémiques qui sont combinés dans le score total. Le score de tous les domaines et le score total sont notés sur une échelle de Likert qui varie de 0 (qualité de vie minimale) à 7 (qualité de vie optimale).
- Échelle d'évaluation fonctionnelle de la fatigue dans le traitement des maladies chroniques – Fatigue (FACIT-F) – une échelle constituée de 40 éléments qui permet d'évaluer la fatigue et les conséquences de la fatigue sur les activités quotidiennes. Les domaines physiques, émotionnels, sociaux et de bien-être fonctionnel, de même qu'une sous-échelle de la fatigue, composent le score total qui varie de 0 (fatigue maximale) à 160 (fatigue minimale).
- Le questionnaire sur la productivité au travail et les activités quotidiennes (*Work Productivity and Activity Impairment questionnaire*) – un instrument utilisé pour mesurer l'incidence d'une maladie sur le travail et les activités quotidiennes.

Le critère d'évaluation principal de toutes les études était la proportion de patients ayant obtenu une RVS12.

### **Efficacité**

- Tous les groupes de traitement étaient supérieurs (données statistiquement significatives) aux taux témoins de RVS12 relevés antérieurement ( $p < 0,001$ ). Le pourcentage de patients ayant obtenu une RVS12 était le suivant :
  - ION-1 : 99 % pour LDV/SOF (12 semaines), 97 % pour LDV/SOF+RBV (12 semaines), 98 % pour LDV/SOF (24 semaines), et 99 % pour LDV/SOF+RBV (24 semaines) contre 60 % pour le taux témoin.
  - ION-2 : 93,6 % pour LDV/SOF (12 semaines), 96,4 % pour LDV/SOF+RBV (12 semaines), 99,1 % pour LDV/SOF (24 semaines), et 99,1 % pour LDV/SOF+RBV (24 semaines) contre 25 % pour le taux témoin.
  - ION-3 : 94 % pour LDV/SOF (huit semaines), 93,1 % pour LDV/SOF+RBV (huit semaines), et 95,4 % pour LDV/SOF (12 semaines) contre 60 % pour le taux témoin.
    - Lors d'une analyse secondaire, le traitement par le LDV/SOF et le LDV/SOF+RBV pendant huit semaines s'est révélé non inférieur au traitement par le LDV/SOF pendant 12 semaines (d'après une marge de non-infériorité de 12 %).
- La proportion de patients ayant connu une rechute a été rapportée comme suit :
  - ION-1 : 0,5 % dans les groupes LDV/SOF (12 semaines) et LDV/SOF (24 semaines).
  - ION-2 : 6,5 % pour LDV/SOF (12 semaines), 3,6 % pour LDV/SOF+RBV (12 semaines), 0 % dans les deux groupes de traitement de 24 semaines.
  - ION-3 : 5,1 % pour LDV/SOF (huit semaines), 4,2 % pour LDV/SOF+RBV (huit semaines) et 1,4 % pour LDV/SOF (12 semaines).
- Les variations des scores aux échelles SF-36, CLDQ-VHC et FACIT-F entre le début et la fin du traitement étaient modérées et montraient en général une amélioration depuis le début du traitement; néanmoins, aucune comparaison entre les groupes de traitement n'a été réalisée.

### Évènements indésirables (Innocuité et tolérabilité)

- Les évènements indésirables signalés le plus fréquemment pour les traitements par LDV/SOF étaient la fatigue, les maux de tête, et les nausées (tous > 10 %). Lorsque la RBV a été associée au LDV/SOF, des taux plus élevés de toux, de prurit, d'éruption, d'insomnie, d'irritabilité, et d'anémie ont été observés comparativement aux traitements ne comportant pas de RBV.
- La proportion de patients qui ont présenté au moins un évènement indésirable était la suivante :
  - ION-1 : 78,5 % pour LDV/SOF (12 semaines), 84,8 % pour LDV/SOF+RBV (12 semaines), 81,6 % pour LDV/SOF (24 semaines), et 92,2 % pour LDV/SOF+RBV (24 semaines).
  - ION-2 : 67 % pour LDV/SOF (12 semaines), 86,5 % pour LDV/SOF+RBV (12 semaines), 80,7 % pour LDV/SOF (24 semaines), et 90,1 % pour LDV/SOF/RBV (24 semaines).
  - ION-3 : 67,4 % pour SOF/LDV (huit semaines), 76,4 % pour LDV/SOF+RBV (huit semaines), et 69 % pour SOF/LDV (12 semaines).
- La proportion de patients qui ont signalé au moins un évènement indésirable grave était la suivante :
  - ION-1 : 0,5 % pour LDV/SOF (12 semaines), 3,2 % pour LDV/SOF+RBV (12 semaines), 8,3 % pour LDV/SOF (24 semaines), et 2,8 % pour LDV/SOF+RBV (24 semaines).
  - ION-2 : aucun patient dans les groupes de traitement de 12 semaines, 5,5 % dans le groupe LDV/SOF (24 semaines), et 2,7 % dans le groupe LDV/SOF+RBV (24 semaines).
  - ION-3 : 1,9 % pour LDV/SOF (huit semaines), 0,5 % pour LDV/SOF+RBV (huit semaines), et 2,3 % pour LDV/SOF (12 semaines).
- La proportion de patients qui ont présenté un évènement indésirable ayant entraîné l'abandon d'un des médicaments à l'étude a été rapportée comme suit :
  - ION-1 : 0 % pour LDV/SOF (12 semaines), 0,5 % pour LDV/SOF+RBV (12 semaines), 1,8 % pour LDV/SOF (24 semaines), et 3,7 % pour LDV/SOF+RBV (24 semaines).
  - ION-2 : aucun patient dans tous les groupes de traitement.
  - ION-3 : 0 % pour LDV/SOF (huit semaines), 0,9 % pour LDV/SOF+RBV (huit semaines), et 0,9 % pour LDV/SOF (12 semaines).

### Cout et rentabilité

Le fabricant a soumis une analyse de cout-utilité, qui comparait, sur une échelle de temps équivalant à la durée de vie (jusqu'à l'âge de 80 ans) intégrée dans la perspective du payeur public, le traitement par le LDV/SOF aux traitements par les associations SOF+PR, SIM+PR, télaprévir+PR, bocéprévir+PR, SOF+RBV, et à l'absence de traitement, chez des patients présentant une HCC de génotype 1. Le modèle incluait neuf états : deux états représentant la maladie en l'absence de cirrhose (HCC sans cirrhose et RVS sans cirrhose), trois états représentant la maladie en présence d'une cirrhose (cirrhose compensée, cirrhose décompensée, et cirrhose avec RVS), le carcinome hépatocellulaire, la transplantation hépatique, l'état posttransplantation hépatique et le décès. La cohorte regroupait des patients cirrhotiques et non cirrhotiques, et des analyses indépendantes ont été effectuées chez des patients n'ayant jamais été traités, des patients déjà traités, et des patients qui n'avaient pas répondu à un traitement par un inhibiteur de la protéase.



Les taux de transition d'un état à un autre dans l'évolution naturelle de la maladie étaient tirés de diverses études publiées, dont celle de Grishchenko *et coll.* Les données sur l'efficacité clinique étaient issues des groupes de traitement actif des essais pivots portant sur les traitements en cours d'évaluation (comparaison indirecte naïve). Dans le cas des patients qui n'avaient pas répondu à un traitement antérieur par un inhibiteur de la protéase, les taux de RVS obtenus au sein du sous-groupe de patients de l'essai ION-2 traités par un inhibiteur de la protéase et les taux figurant dans un résumé de Pol *et coll.* ont été utilisés respectivement pour évaluer les associations LDV/SOF et SOF+PR. Les résultats d'une métaanalyse en réseau réalisée par le fabricant ont été utilisés dans une autre analyse afin de déterminer l'efficacité comparative des traitements chez des patients qui n'avaient jamais suivi de traitement. Les données utilitaires (*Health Utilities Index Mark 2 [HUI2]* et *Mark 3 [HUI3]*) provenaient de deux enquêtes effectuées auprès d'une population canadienne souffrant d'HCC (Hsu 2012 et John-Baptiste 2009). L'utilisation des ressources reposait sur des observations d'essais cliniques, des hypothèses émises par des cliniciens experts en la matière et la documentation. Les coûts provenaient de sources de données sur les coûts des soins de santé en Ontario. Le modèle ne comportait pas de données sur l'état au dépistage et au diagnostic ni sur un état de réinfection, et n'a pas permis d'évaluer la rentabilité du traitement de 12 semaines par le LDV/SOF par rapport au traitement de 8 semaines chez des patients non cirrhotiques jamais traités.

Dans les analyses des scénarios de référence, le fabricant a indiqué que le LDV/SOF était dominant par rapport aux comparateurs actifs chez les patients qui n'avaient jamais suivi de traitement, et qu'il était associé à un ratio coût-utilité différentiel (RCUD) de 17 928 \$ par année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ), comparativement à l'absence de traitement. Chez les patients qui avaient déjà reçu un traitement, le LDV/SOF a dominé le SOF+RBV et le RCUD du LDV/SOF comparativement à celui de tous les autres comparateurs était inférieur de 30 000 \$ par AVAQ. Chez les patients qui n'avaient pas répondu aux inhibiteurs de la protéase, le RCUD du LDV/SOF était inférieur à 30 000 \$ par AVAQ comparativement à ceux du SOF+PR et du scénario sans traitement.

Le PCEM a relevé plusieurs limites dans le modèle pharmacoéconomique présenté :

- Les paramètres d'efficacité clinique utilisés dans le modèle provenaient d'essais non comparatifs.
- Le modèle regroupait les premiers stades de la fibrose (F0, F1, F2, et F3) dont les coûts de traitement sont très différents, ce qui augmente de façon artificielle le coût prévu pour obtenir l'élimination du virus.
- Les données sur l'évolution naturelle de la transition d'un état non cirrhotique à un état cirrhotique semblent erronées.
- Le coût de l'anémie était probablement surestimé, ce qui entraînerait une surestimation du coût total des traitements comparateurs en faveur de l'association LDV/SOF.
- La durée d'administration de PR dans le traitement SIM+PR était sous-estimée, ce qui entraînerait une surestimation du coût du traitement par SIM+PR en faveur du LDV/SOF.
- Les paramètres correspondant aux utilités pourraient ne pas être fiables.

Le PCEM a effectué un certain nombre de nouvelles analyses, en utilisant des coûts inférieurs pour la prise en charge de l'anémie, une durée d'administration de PR plus courte dans le traitement par SIM+PR, et d'autres valeurs d'utilités, mais il n'a pas été en mesure de compenser toutes les limites relevées, car nombre d'entre elles étaient liées à des problèmes

de structure du modèle ou à des lacunes importantes dans les données probantes. Ces résultats demeurent donc incertains :

- Chez les patients non cirrhotiques, qu'ils aient été traités ou non, le LDV/SOF restera probablement rentable par rapport aux comparateurs actifs, même si le PCEM considère que, dans l'ensemble, les résultats produits par le modèle sur le RCUD du LDV/SOF par rapport à d'autres comparateurs sont probablement sous-estimés.
- Chez les patients cirrhotiques ayant déjà suivi un traitement, le RCUD du LDV/SOF par rapport à celui du SOF+PR était toujours supérieur à 50 000 \$ par AVAQ (avec une probabilité inférieure à 30 % qu'il soit inférieur à 50 000 \$ par AVAQ), et le RCUD du LDV/SOF par rapport à celui du SIM+PR a augmenté jusqu'à 36 000 \$ par AVAQ. Dans le modèle soumis, les estimations du rapport cout-efficacité du LDV/SOF chez des patients cirrhotiques déjà traités présentaient des lacunes similaires, et il est probable que même les analyses du PCEM aient sous-estimé le RCUD réel dans ce groupe de patients.

Au prix soumis de ██████ \$ par jour, chez les patients atteints d'une HCC de génotype 1 sans cirrhose, un traitement de huit semaines par le LDV/SOF (██████ \$) coûte moins cher que les traitements par SIM+PR (de 46 002 à 55 502 \$) et qu'un traitement de 12 semaines par SOF+PR (██████ \$, d'après le prix confidentiel du sofosbuvir soumis au PCEM). Un traitement de 12 semaines par le LDV/SOF (██████ \$) coûte plus cher qu'un traitement par le SIM associé à un traitement de 24 semaines par PR (46 002 \$) et qu'un traitement de 12 semaines par SOF+PR, ██████ suivi d'un traitement par le SIM et d'un traitement de 48 semaines par PR (55 502 \$). Chez les patients cirrhotiques déjà traités, l'administration de LDV/SOF (██████ \$) pendant 24 semaines coûte plus cher que tous les autres traitements actuellement offerts pour l'HCC.

### Autres points de discussion :

Le CCEM a noté ce qui suit :

- Le traitement à base de PR est associé à la survenue d'événements indésirables importants.
- Les patients co-infectés par le VHC et le VIH ont été exclus des essais ION-1, ION-2 et ION-3; toutefois, les données d'un essai à groupe unique récemment terminé (ERADICATE; n = 50) ont démontré des taux similaires de RVS12 (98 %) chez des patients co-infectés par le VHC et le VIH et ceux ayant participé aux trois essais pivots.
- Les groupes de patients consultés ont indiqué que les patients atteints d'une HCC souhaiteraient avoir accès au traitement par le LDV/SOF, quel que soit le stade de la fibrose, puisqu'ils sont d'avis que plus le traitement est instauré tôt, plus il a de chances d'être efficace, et qu'ils souhaiteraient éliminer le VHC de leur organisme le plus rapidement possible. Le CCEM a pris en compte leurs commentaires; néanmoins, les données probantes existantes ne sont pas suffisantes pour évaluer l'avantage clinique et la rentabilité de traiter les patients qui présentent une fibrose à des stades moins avancés.

### Lacunes des études de recherche :

Le CCEM a relevé un manque de données probantes dans les domaines suivants :

- Il n'existe pas de comparaison directe entre le traitement par le LDV/SOF et d'autres traitements antiviraux à action directe contre l'HCC.
- Les conséquences pharmacoéconomiques d'une réinfection survenant après un traitement par le LDV/SOF ou d'autres traitements contre l'HCC nécessitent une évaluation complémentaire.

### **Membres du CCEM :**

D<sup>re</sup> Lindsay Nicolle (présidente), D<sup>r</sup> James Silvius (vice-président), D<sup>re</sup> Silvia Alessi-Severini, D<sup>r</sup> Ahmed Bayoumi, D<sup>r</sup> Bruce Carleton, M. Frank Gavin, D<sup>r</sup> Peter Jamieson, M. Allen Lefebvre, D<sup>re</sup> Kerry Mansell, D<sup>r</sup> Irvin Mayers, D<sup>re</sup> Yvonne Shevchuk et D<sup>r</sup> Adil Virani.

### **Réunion du 18 février 2015**

#### **Membres absents :**

Deux membres du CCEM n'ont pas été en mesure d'assister à la réunion.

#### **Conflit d'intérêts :**

Aucun

#### **À propos du présent document :**

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. Dans ses examens cliniques et pharmacoéconomiques, le PCEM tient compte de l'information publiée ou inédite disponible au moment où le CCEM a délibéré au sujet d'un examen, formulé sa recommandation ou émis un avis. Le PCEM, dans ses examens, et le CCEM, dans ses délibérations, prennent en considération les observations transmises par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant du médicament a pris connaissance du présent document et il a demandé à ce que certains renseignements demeurent confidentiels conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation du CCEM ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient ni à un avis professionnel en bonne et due forme.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral, d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.